FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 THESE N° 654

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-François MOREAU

Né le 29 Janvier 1918, à Chartres (Eure-et-Loir).

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 1946

Les Substances antithyroïdiennes de synthèse

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **MOREAU.**

Prénom : **Jacques-François.**

Date de soutenance : 4 Juillet 1946.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

MOREAU (Jacques-François). — Les substances antithyroïdiennes de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N*° .....).

MOREAU (Jacques-François). — Les substances antithyroïdiennes de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N*° .....).

MOREAU (Jacques-François). — Les substances antithyroïdiennes de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N*° .....).

MOREAU (Jacques-François). — Les substances antithyroïdiennes de synthèse. — Paris, Imp. R. Foulon, 1946, *in*-8°, 79 *p.*, 1 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1946, *N*° .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jacques-François MOREAU

Né le 29 Janvier 1918, à Chartres (Eure-et-Loir).

Présentée et soutenue publiquement le 4 *Juillet* 1946

Les Substances antithyroïdiennes de synthèse

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Léon BINET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Institut

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Raymond LEFEVRE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Reims
Médecin du Centre Régional Anticancéreux

Qui a toujours manifesté tant de bienveillance à notre égard.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur GERMAIN

Médecin des Hôpitaux de Reims

A Monsieur le Docteur BOY

A Monsieur le Docteur R. DELATTRE

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux de Reims

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE REIMS

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Introduction

L'importance que prend la chimiothérapie est sans cesse grandissante. Chaque année nous apporte des produits de synthèse nouveaux; sans cesse s'accroît le domaine biologique où s'exerce l'action de ces corps synthétiques organiques.

Avec les sulfamides, la thérapeutique faisait un progrès important dans certaines affections microbiennes. Avec les anti-histaminiques de synthèse, nous était offerte la possibilité de modifier partiellement ce que nous appelons « le terrain » et qui n'est que la résultante de l'interaction d'un nombre important de facteurs complexes.

Voici maintenant qu'à son tour la thérapeutique thyroïdienne va subir l'influence de la chimie de synthèse par la découverte de corps inconnus dans l'économie ayant une action inhibitrice sur l'activité sécrétoire de la glande thyroïde.

Parmi ces composés nouveaux, l'un d'entre eux, particulièrement actif et d'une innocuité certaine, l'aminothiazol (2.931 R. P.) est d'origine française; c'est en France qu'il a été découvert, étudié expérimentalement, puis appliqué avec succès en thérapeutique.

Au cours de ce travail, nous allons essayer d'étudier ces substances anti-thyroïdiennes de synthèse, en général, le thiouracil et l'aminothiazol, plus particulièrement.

Nous envisagerons successivement :

I. — *Dans une première partie :*

— L'historique de la découverte des produits anti-thyroïdiens.

— Leur constitution chimique.

— L'étude expérimentale.

— Leur mécanisme d'action.

II. — *Dans une deuxième partie :*

— Les résultats cliniques obtenus :

— par le thiouracil,

— par l'aminothiazol.

Historique de la découverte des produits antithyroïdiens

Bien que les anti-thyroïdiens ne soient utilisés en thérapeutique que depuis peu de temps, on avait soupçonné depuis plusieurs années déjà, l'existence de produits ayant une action élective sur la thyroïde.

En effet, des auteurs américains avaient remarqué, dès 1928, que des cobayes et des lapins soumis à un régime presque exclusivement composé de choux, présentaient une hyperplasie de la glande thyroïde.

Cette remarque incita MM. CHESNAY, BLUM et WEBSTER à faire une série d'expériences; ces auteurs soumirent des cobayes et des lapins à un régime composé uniquement de choux; au bout de six semaines environ, ils constatèrent chez les animaux d'expériences une hyperplasie thyroïdienne atteignant son maximum en six mois. L'augmentation du volume et l'accroissement du poids de la thyroïde chez les lapins étaient variables d'un animal à l'autre, mais en moyenne, le poids de la thyroïde était multiplié par 10 et la glande était souvent visible à la simple inspection du cou de l'animal. Les auteurs avaient réalisé « les goitres de choux ».

Mais on s'aperçut que d'autres végétaux avaient cette propriété goitrigène, en particulier les pois, les lentilles, les navets, le soja et les graines de colza.

Quels étaient le ou les corps responsables de cette action ? Beaucoup plus tard, RICHTER et CLISBY isolaient des graines de colza la « thio-urée » à qui ils attribuèrent l'action goitrigène. KENNEDY, travaillant sur ce groupement chimique, montra l'activité identique de ses dérivés.

Parallèlement à ces travaux, en 1941, J.-B. MACKENZIE et MAC COLLUM notèrent l'hyperplasie de la thyroïde chez des rats auxquels ils avaient administré pendant très longtemps de la sulfaguanidine.

Indépendamment des chercheurs anglo-américains, des Français furent, eux aussi, amenés presque fortuitement à expérimenter les produits anti-thyroïdiens, puis à utiliser un médicament extrêmement actif et sensiblement moins toxique que les corps à action similaires étudiés à l'étranger.

Il est courant de remarquer que les progrès accomplis dans un domaine bien limité de la science sont dus simultanément aux travaux de chercheurs de différentes nations, travaillant indépendamment les uns des autres, mais arrivant, par des voies différentes, à des résultats presque identiques.

Or tandis que les Américains étudiaient la question des anti-thyroïdiens de synthèse et essayaient l'utilisation pratique de corps actifs mais assez toxiques, ce furent des Français qui, les premiers, sortirent un produit ayant les propriétés requises en thérapeutique, c'est-à-dire ayant une marge suffisante entre la dose active et la dose toxique.

C'est grâce à une remarque d'un médecin d'entreprise qu'est né en France l'aminothiazol.

En effet, le Docteur JEANTET, qui était chargé de la surveillance médicale d'ouvriers travaillant à l'extraction de l'aminothiazol, qui sert à la fabrication d'un composé sulfamidé, le sulfathiazol, remarqua qu'un

pourcentage relativement important de ces sujets était porteur de goitre toutefois peu volumineux.

L'examen systématique de ces ouvriers permit de constater que, non seulement ils ne présentaient pas de signes d'hyperthyroïdie, mais encore que chez quelques-uns d'entre eux, le métabolisme basal était très légèrement abaissé; en outre, l'un des ouvriers de cet atelier, qui était atteint d'une maladie de Basedow fruste, vit son état hyperthyroïdien s'améliorer sensiblement. Il était difficile, d'admettre dans ces circonstances, une amélioration fortuite.

Cet ensemble d'observations incita MM. BOWET, BABLET et FOURNEL à étudier expérimentalement les propriétés physiologiques du corps vraisemblablement responsable de cette petite épidémie de goitres.

Lorsque ces propriétés furent connues et après les avoir comparées à celle de la thio-urée et du thiouracil étudiées plus spécialement par les Américains, l'aminothiazol fut utilisé en thérapeutique et les premières observations cliniques furent rapportées par MM. BOVET, DROGUET, PERRAULT, COLAS, PELLERAT et COUMEL.

Constitution chimique

L'étude de l'action d'un produit chimique sur l'organisme humain conduit souvent à la constatation que, dans la formule plus ou moins complexe du corps en question, l'action spécifique est due à un groupement, à une fonction chimique bien déterminée : par exemple, l'action bactériostatique des sulfamides est due au groupe :

$$SO - NH2$$

l'effet hypnotique des différents barbituriques est dû au groupement malonyl-urée.

Les dérivés anti-thyroïdiens n'échappent pas à cette règle; l'action élective au niveau de la thyroïde doit être attribuée au groupement :

$$S = C \begin{cases} NH \\ N \end{cases}$$

En effet, on le retrouve dans les produits les plus actifs étudiés jusqu'à ce jour.

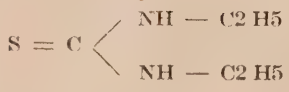
Les principaux sont :

A. — *Dans la série aliphatique :*

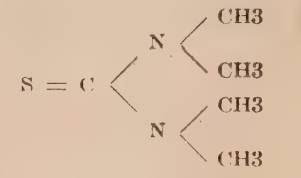
1 — La Thio-urée

$$S = C \begin{cases} NH2 \\ NH2 \end{cases}$$

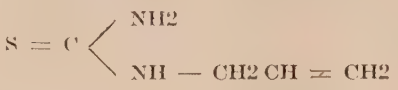
2 — La Di-éthyl-thio-urée



3 — La Tétraméthyl-thio-urée

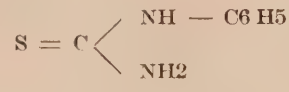


4 — L'Allyl Thio-urée ou Thiosinamine



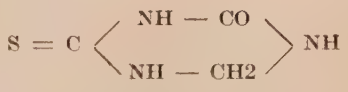
B. — *Dans la série aromatique :*

1 — La Phényl-Thio-urée

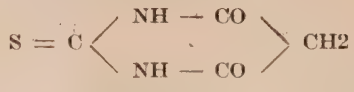


C. — *Parmi les dérivés hétéro-cycliques :*

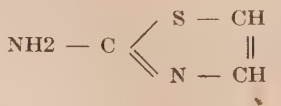
1 — Le thio-uracil



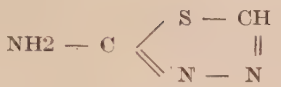
2 — L'acide Thio-2-barbiturique



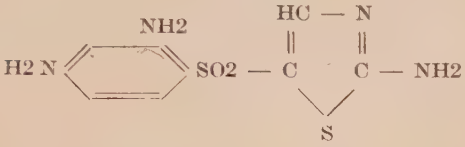
3 — L'Amino-2-Thiazol



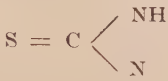
4 — L'Aminothio-diazol



5 — La Promizole

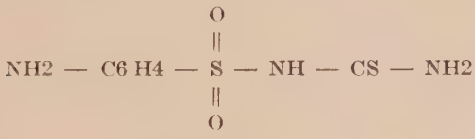


Nous retrouvons dans les formules précédentes le groupement :

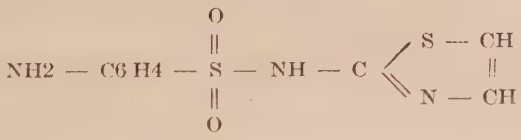


Cependant, cette spécificité n'est pas absolue, car on connaît des corps contenant ce groupement et dont l'action sur la thyroïde est faible, tels certains sulfamides :

La sulfa-thio-urée, de formule :



et le sulfathiazol de formule :



On a constaté, en outre, que certains corps ont un léger effet anti-thyroïdien, tels que l'oxyquinoléine sulfurique, le 1162 F. et, cependant, on ne retrouve pas dans leur formule le groupement :

Toutefois, il convient de noter qu'il est toujours présent dans les composés *réellement* actifs et seulement dans ceux-là, et c'est à bon droit que l'on peut conclure que ce groupement est bien l'agent responsable de l'action anti-thyroïdienne.

Etude
experimentale des antithyroïdiens

Parmi les composés chimiques cités précédemment, quelques-uns ont été particulièrement étudiés et quatre seulement ont été retenus en thérapeutique : à l'étranger, la thio-urée, le thio-uracil et la promizole; en France, l'aminothiazol.

Ces différents corps produisent, au sein de la glande thyroïde des modifications histologiques importantes qui constituent la manifestation la plus précise de l'intoxication. Ce n'est que plus tard qu'on verra apparaître des manifestations d'ordre général; en particulier, la diminution du métabolisme basal, qui est le but recherché, parmi d'autres signes cliniques, lors de l'utilisation des substances anti-thyroïdiennes en thérapeutique.

Pour obtenir des effets à peu près identiques sur la morphologie de la thyroïde, les quantités à injecter sont différentes selon le produit utilisé. Chez le rat, qui est le meilleur animal pour ce genre d'expériences, les doses à injecter par voie sous-cutanée, pour obtenir des modifications sensiblement analogues sont de :

Thio-urée	1 gr.
Thio-uracil	0,02 gr.
Aminothiazol	0,25 gr.

MM. Bablet et D. Bovet ont étudié l'action de l'aminothiazol sur le rat; ce sont leurs résultats expérimentaux que nous allons essayer de rapporter.

A. — MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA THYROIDE

EFFET D'UNE DOSE UNIQUE.

Dans une première série d'expériences, les auteurs administrent à un lot de rats une dose unique subtoxique d'aminothiazol.

Ils injectent sous la peau de vingt rats, 0,25 gr. par kilo (cette dose, 50 % toxique, est celle qui provoque la mort de la moitié des animaux en expérience dans un temps donné).

Dix d'entre eux meurent deux jours plus tard.

L'examen de la structure cellulaire de la thyroïde pratiqué quarante-huit heures après l'injection de la dose unique, permet de constater :

a) Une congestion très nette généralisée à toute la glande avec présence, en certains points, d'œdème hémorragique.

b) Dans les vésicules, la raréfaction de la colloïde qui est plus ou moins vacuolisée et qui présente des modifications dans ses affinités tinctoriales.

c) La desquamation de l'épithélium vésiculaire, l'aspect pycnotique des noyaux et la présence de larges zones nécrotiques.

Dans une deuxième phase, du cinquième au quinzième jour après l'injection, on constate :

La restauration de l'épithélium vésiculaire, les acini se reconstituent, cependant leur aspect est légèrement différent de celui de la structure normale : ils présentent des cellules bordantes très allongées, offrant l'aspect des cellules acineuses des glandes salivaires.

A ce stade, la colloïde est toujours raréfiée ou absente.

Tracé des Variations de poids de la Thyroïde du rat sous l'Action d'une dose unique d'Aminothiazol, en fonction du temps

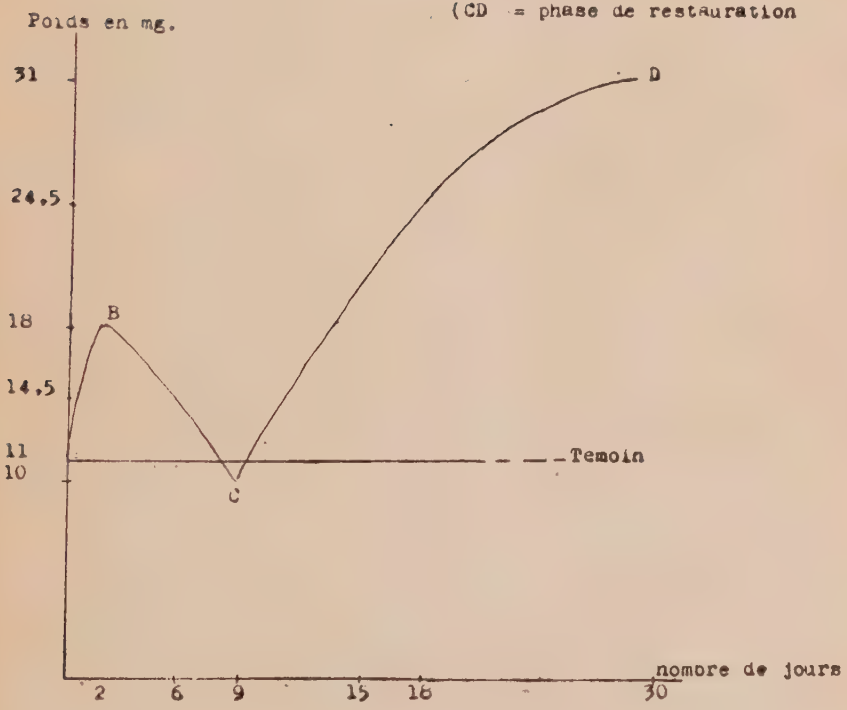
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Au jour 0 la glande pèse				11 mg.
Au 2ème jour	"		"	18 mg.
" 6ème	"	"	"	14,5
" 9ème	"	"	"	10
" 15ème	"	"	"	18
" 18ème	"	"	"	24,5
" 30ème	"	"	"	31

(AB = phase de congestion

(BC = phase de nécrose

(CD = phase de restauration



Dans une troisième phase, du dix-huitième au trentième jour et au-delà, l'histologie thyroïdienne redevient presque entièrement normale; la colloïde réapparaît dans des vésicules bordées d'un revêtement cellulaire mince et aplati.

On note cependant la présence de vacuoles dans la colloïde, quelques vésicules à cellules bordantes et allongées, ainsi que des plages de tissus d'aspect nécrotique.

A ces variations de l'aspect histologique provoquées par une seule injection de 2921 R. P., correspondent les modifications de volume et de poids.

Schématiquement, à la phase de congestion et d'œdème correspond une augmentation de poids.

Au stade de nécrose, correspond une diminution; enfin la restauration épithéliale, puis la réapparition de la colloïde apporte une augmentation pondérale de plus en plus importante.

M. D. Bovet a rapporté les moyennes qu'il avait observées chez les rats d'expérience. Ce sont ces chiffres que nous résumons dans le graphique suivant.

En ordonnée, nous avons noté les poids de la thyroïde du rat en milligrammes.

En abscisse, le nombre de jours écoulés entre l'injection de la dose unique et la pesée de la glande, faite immédiatement après avoir sacrifié l'animal.

Rappelons que le poids normal moyen d'une thyroïde de rat est de 11 mmg.

Les résultats notés dans le graphique précédent sont obtenus par injection d'aminothiazol, mais les différentes substances anti-thyroïdiennes ne donnent pas exactement les mêmes effets. Si toutes produisent des modifications sensiblement identiques de la colloïde, toutes ne donnent pas les mêmes réactions hyperplasiques.

Dans le tableau suivant, on lira les variations de poids engendrés par plusieurs produits.

Sous l'action de :

— l'aminothiazol, le poids moyen de la thyroïde est multiplié par 2,5;

— la thio-urée, le poids moyen de la thyroïde est multiplié par 3;

— la thiosinamine, le poids moyen de la thyroïde est multiplié par 5.

On a constaté que la rapidité d'augmentation de poids de la glande est en rapport avec les phénomènes de dégénérescence cellulaire. Dans le cas, par exemple, de thiosinamine, où l'injection ne détermine que peu ou pas de destruction de cellules épithéliales, le goître s'établit très rapidement. Ce fait est important dans l'utilisation thérapeutique des différents produits.

Effets de doses répétées.

Nous avons, jusqu'à présent, étudié l'effet cytologique d'une dose unique. Des injections répétées vont-elles apporter des faits nouveaux ?

Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs injectent de l'aminothiazol quotidiennement, pendant dix jours, à un lot de rats, à raison de 0,25 gr. par kilo; soit au total, dix fois la dose utilisée dans la première série d'expériences.

A l'examen, ils constatent que l'effet morphologique est analogue qualitativement à celui observé quarante-huit heures après l'injection unique, mais non quantitativement; car la congestion est plus intense, mais surtout la raréfaction de la colloïde est beaucoup plus poussée : les vésicules n'en contiennent pratiquement plus; elles sont aplaties, leurs cellules bordantes se sont allongées et viennent en contact, au centre de la vésicule.

La continuation de l'administration du produit toxique n'a pas empêché la restauration épithéliale des vésicules thyroïdiennes lésées dans un premier temps.

Histologiquement, la thyroïde présente dans l'ensemble un aspect identique à celui d'acini salivaires mais on note, çà et là, de petites zones limitées, d'aspect nécrotique.

Au bout de dix jours, comme au bout d'un mois, la substance colloïde n'est pas réapparue, contrairement à ce qui s'était produit lors de l'injection unique.

Ces constatations histologiques, que l'on observe d'ailleurs, quels que soient les produits utilisés, nous mettent en présence d'un phénomène paradoxal : d'une part, cliniquement, les anti-thyroïdiens produisent la sédation des phénomènes dus à l'hyperthyroïdie (sédation du tremblement, diminution de la tachycardie, baisse du métabolisme basal) et, d'autre part, ils donnent à la glande un aspect histologique analogue à celui que l'on observe dans la maladie de Basedow.

On peut s'en rendre compte, en provoquant chez l'animal une activation thyroïdienne en utilisant l'action stimulante de l'hormone hypophysaire thynéotrope : on note la raréfaction de la colloïde, la formation des vacuoles de BENSLEY et ANDERSEN, l'allongement des cellules vésiculaires.

Il existe cependant de légères différences entre l'aspect observé dans la thyréotoxicose basedowienne, d'une part et dans l'intoxication par l'aminothiazol, d'autre part :

1°. — Dans l'hyperthyroïdie, il y a une augmentation des îlots interstitiels que l'on n'observe pas dans l'intoxication par les anti-thyroïdiens.

2°. — Sous l'action de ceux-ci, on note de la nécrose tissulaire consécutive à la desquamation épithéliale.

Or, cette nécrose est absente dans l'activation thyroïdienne.

Toutefois, ces différences minimes ne peuvent faire passer au deuxième plan la ressemblance prononcée qui existe entre les deux sortes de lésions.

En résumé, les substances anti-thyroïdiennes donnent à la glande un aspect que l'on rencontre toujours dans la thyréotoxicose, mais produisent un effet clinique diamétralement opposé, c'est-à-dire diminution de l'activité thyroïdienne.

Ce fait, outre qu'il a permis de bâtir une hypothèse sur le mécanisme d'action des anti-thyroïdiens de synthèse permettra peut-être de modifier et de compléter les théories actuellement admises sur le mécanisme de l'activité sécrétoire de la thyroïde.

B. — MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE L'HYPOPHYSE

Connaissant les relations de l'hypophyse avec les autres glandes à sécrétion interne et, en particulier, avec la thyroïde, il était normal de penser que les transformations dans la structure de cette dernière, après action des anti-thyroïdiens seraient en rapport avec des modifications histologiques de l'hypophyse.

Des auteurs américains, G.-G. Mackenzie et J.-B. Mackenzie, après avoir injecté de la thio-urée à des rats, constatèrent des modifications du lobe antérieur de l'hypophyse analogues à celles que l'on observe après thyroïdectomie.

Histologiquement, ils observèrent l'apparition d'une affinité basophile, la disparition de cellules éosinophiles et, macroscopiquement, une très légère mais réelle augmentation du poids de l'hypophyse.

Nous aurons l'occasion de discuter les rapports

entre thyroïde et hypophyse lorsque nous étudierons les hypothèses du mécanisme des substances anti-thyroïdiennes.

C. — ACTION SUR LES AUTRES ORGANES

Les sécrétions des différents organes consécutives à l'administration de ces substances ont été systématiquement étudiées.

Différentes fonctions ont été perturbées à la suite d'injection de très fortes doses chez des rats, mais il semble que jusqu'à présent on n'ait pas provoqué, avec des doses normales, des phénomènes contre-indiquant l'utilisation de ces produits en clinique.

Les quantités utilisées expérimentalement pour provoquer certains accidents sont très élevées si on les rapporte au poids total de l'animal et loin de la dose thérapeutique insuffisante pour les reproduire; des doses faibles ont cependant, dans certains cas difficilement prévisibles, donné lieu à des réactions hématologiques et cutanées qui constituent d'ailleurs les inconvénients bien connus de toute chimiothérapie.

Les auteurs américains ont, à la suite d'un nombre considérable d'expériences, apporté des précisions intéressantes sur les actions secondaires des anti-thyroïdiens.

Passant en revue la réaction des principaux organes sous l'effet de ces substances, ils ont enregistré les résultats suivants :

— *L'hypophyse* n'est pas inhibée dans son action gonadotrope, mais elle voit son action adrénotrope légèrement augmentée.

— *Les parathyroïdes* sont tantôt normales, tantôt scléreuses et en partie dégénérées; mais dans ces cas,

les lésions observées ne sont pas en rapport avec la dose administrée.

— *Les surrénales* des rats traités par le thiouracil sont plus petites que celles des animaux témoins; mais dans ce domaine on n'a pas à craindre un effet secondaire important chez l'homme : chez seize sujets ayant été soumis à une cure normale de thiouracil, les dosages (pratiqués dans le sang et les urines) des corps en rapport avec la fonction médullo-surrénalienne n'ont pas montré que cette fonction fut perturbée.

— *Le foie* des animaux conserve son volume normal, bien que l'on pourrait s'attendre à constater une diminution comme cela se produit après thyroïdectomie.

— *Les reins* en tant qu'organes d'élimination sont particulièrement intéressants à étudier; ils présentent une légère infiltration. Sous l'effet de quantités importantes de thiouracil, on a pu provoquer des hématuries avec dépôts plus ou moins cristallisés dans les reins, les uretères, la vessie.

— *L'appareil pulmonaire* réagit, lui aussi, aux fortes doses. On a provoqué chez des animaux des œdèmes pulmonaires entraînant rapidement la mort.

— *Le cœur* des rats a son rythme ralenti après administration prolongée de ces produits. La tolérance de l'appareil cardio-vasculaire est accrue à l'adrénaline.

Des dosages dons le muscle cardiaque ont montré que la quantité nécessaire pour provoquer la mort était plus grande chez les animaux traités par le thiouracil que chez les animaux témoins.

D'autres, à qui l'on avait administré de la thyoxine montraient une tolérance à l'adrénaline plus faible encore.

— *Le placenta* n'est pas imperméable aux anti-thyroïdiens; la concentration de ces produits est deux fois moins importante chez le fœtus que chez la mère. Les petits des femelles traitées par le thiouracil sont normaux à la naissance mais présentent une hyperplasie thyroïdienne; vers le dixième jour, un retard dans la croissance commence à se manifester.

— *La moelle osseuse et le sang* sont assez sensibles expérimentalement aux anti-thyroïdiens et il convient de noter les modifications que présentent la moelle osseuse et la formule sanguine; il faudra bien les connaître lors de l'utilisation pratique de ces produits en vue de prévenir et de dépister les complications et les incidents éventuels.

L'administration de thiourée à des rats produit une diminution des polynucléaires neutrophiles, diminution qu'il est possible d'enrayer par l'administration concomitante d'extrait de foie.

Le thiouracil provoque une leucopénie semblable avec anémie. Dans tous les cas observés, on a pu noter la forte concentration du produit dans la moelle osseuse.

In vitro, le thiouracil diminue légèrement la consommation d'oxygène de la moelle.

— *Le système pileux* des rats traités par le promizole est défavorablement influencé; les auteurs ont noté chez la plupart une chute des poils plus ou moins généralisée.

— *Dans le sérum* des animaux traités par le thiouracil, l'activité de la cholestérinase est deux fois plus grande que chez les animaux témoins.

— *Les testicules et le pancréas* ne montrent rien d'anormal.

Pour terminer cette revue générale des actions secondaires des substances anti-thyroïdiennes, notons que celles-ci n'ont jamais produit jusqu'à ce jour à elles

seules, dans le tissu thyroïdien ou dans tout autre tissu, des formations d'aspect atypique pouvant évoquer l'idée d'une transformation maligne.

Les expériences au cours desquelles on a injecté en même temps que les antithyroïdiens, des produits réputés cancérigènes, tel le 2-acétyl-amino-fluorène, n'apportent pas d'éléments nouveaux à la solution de cette question, puisque, dans ce cas, l'apparition bien inconstante des cellules cancéreuses n'est pas due aux antithyroïdiens.

Tels sont donc les faits que nous ont appris les travaux d'ASTWOOD et des MACKENZIE, sur les effets secondaires des anti-thyroïdiens. Il était utile d'explorer tous les organismes afin de prévoir, dans la mesure du possible, les effets heureux ou nocifs de ces produits sur le fonctionnement des autres organes, lors de l'utilisation thérapeutique.

⁂

Nous avons vu que, expérimentalement, la thyroïde, sous l'influence des substances anti-thyroïdiennes présentait, outre une augmentation de volume, des modifications de structure analogues à celles que l'on observe dans la maladie de Basedow.

Différentes expériences ont montré cependant que l'administration de ces produits entraînent, au contraire, des phénomènes d'hypothyroïdie.

Ces expériences portèrent, d'une part, sur l'étude du métabolisme basal, d'autre part, sur le développement de têtards.

D. — ACTION SUR LE METABOLISME BASAL

Au cours de l'étude déjà ancienne des goîtres de choux, CHESNEY avait remarqué chez des lapins por-

teurs de tels goitres, une diminution du métabolisme basal, de 16 % environ.

Plus récemment, des auteurs américains et français ont étudié l'action des différents composés sur le métabolisme basal des rats. ASTWOOD et MACKENZIE ont signalé une baisse du métabolisme basal, de 15 % chez des animaux qui recevaient des doses assez importantes de composés sulfamidés ou de dérivés de la thiourée.

George M. HIGGINS, de Rochester, a fait une étude très poussée des variations du métabolisme basal chez des rats traités par la promizole (4-2 diamino-phényl-5-thiazolyl-sulfone).

Voici le résumé de ses travaux. L'auteur utilise quatre lots de dix rats.

Chaque jour, pendant six semaines, les dix rats du premier lot reçoivent une injection intra-péritonéale de 1 cc. d'eau distillée pure;

Ceux du deuxième lot reçoivent une injection intra-péritonéale de 5 mg. de promizole dans 1 cc. d'eau;

Ceux du troisième lot reçoivent une injection intra-péritonéale de 10 mg. de promizole dans 1 cc. d'eau.

Ceux du quatrième lot reçoivent une injection intra-péritonéale de 15 mg. de promizole dans 1 cc. d'eau.

Les rats du premier lot constituent les animaux-témoins. Des mesures du M. B. sont notées pour chaque groupe de rats, à la fin de la première, deuxième, troisième, quatrième et sixième semaines.

Le tableau suivant indique les résultats enregistrés :

On remarque que :

1°. — Le nombre de calories par m^2 et par heure noté dans le groupe des rats témoins n'ayant pas reçu d'injection de promizole est relativement constant pendant les six semaines de l'expérience.

2°. — La valeur du M. B. chez les rats ayant reçu 5 mg. de promizole s'est abaissée de 10,8 % à la fin de la sixième semaine.

Nb. de mg. administrés chaque jour au	Nombres moyens de calories par m2 et par heure dégagées par des rats ayant reçu de la Promizole notés à la fin de la...				
	1ère semai	2e semai	3e semai	4e semai	6e semai
1ère lot = 0 .	55,9	55,2	50,5	59,2	57,4
2e lot = 5 .	52,1	50,3	48,6	49,1	50,5
3e lot = 10 .	51,7	38,8	48,9	45,9	43,9
4e lot = 15 .	47,8	42	42,3	42,9	42,8

Chez les rats ayant reçu 10 mg., elle s'est abaissée de 23,5 %.

Chez ceux ayant reçu 15 mg., elle s'est abaissée de 25,4 %.

3°. — Même à la fin de la première semaine, les taux sont abaissés respectivement de : 6,8, 7,2, 14,5 %.

L'auteur, au cours de ses travaux, a observé que des animaux qui présentaient une importante hyperplasie de la thyroïde pouvaient avoir un métabolisme basal à peu près normal. Il semble donc que les variations du taux du M. B. ne soient pas proportionnelles aux modifications du volume de la thyroïde.

Quoi qu'il en soit, la diminution de la valeur du M. B. observée dans cette série d'expériences où l'antithyroïdien utilisé est la promizole, se retrouve si l'on emploie certaines autres substances. Avec l'aminothiazol, les auteurs français ont noté chez des rats une diminution tardive atteignant 14, 18 et 20 %.

E. — ACTION SUR LA METAMORPHOSE DES TETARDS

Expérimentalement, il est possible de démontrer l'action inhibitrice des substances antithyroïdiennes par d'autres voies que la mesure du M. B., en particulier par le retard ou l'arrêt apporté à la métamorphose des têtards.

S'il est possible d'arrêter complètement la métamorphose des têtards en leur enlevant la thyroïde, l'ablation *physiologique* de la thyroïde réalisée par les antithyroïdiens doit aussi retarder ou empêcher cette transformation.

C'est ce que l'on constate, en effet : des larves de *Rana Pipiens* vivant dans une solution de phényl-Thio-urée à 1/10.000 ne se métamorphosent pas; les membres n'apparaissent pas, la régression de la nageoire caudale ne se fait pas; ils sont, de plus, dépigmentés.

Dans le même ordre d'idées, on a pu constater le retard de croissance chez les rats soumis, dès leur naissance, à un traitement par le Thio-uracil.

F. — ABSORPTION — DISTRIBUTION ELIMINATION

Toutes les substances thyroïdiennes ont, dans l'ensemble, une destinée identique dans l'organisme.

Les différences que l'on constate dans le métabolisme des divers produits sont faibles. Des études assez complètes ont été faites sur l'absorption, la concentration dans les organes, l'élimination du Thiouracil, de la Thio-urée et de l'Aminothiazol.

Des analyses de différents segments du tractus digestif des rats ont montré que, après administration

buccale, le Thiouracil ne séjournait que peu de temps dans l'appareil gastro-intestinal. En effet, 2 heures après l'absorption d'une dose unique, on ne retrouve plus que 20 % de la quantité ingérée.

Chez l'homme, cette rapidité d'absorption est aussi manifeste; si l'on administre « per os » à un sujet normal à jeun, 0,10 à 0,20 gr. de Thiouracil, ou de Thiourée, on peut caractériser le produit dans son sang et ses urines un quart d'heure à une demi-heure après l'ingestion.

Le maximum de concentration du Thiouracil dans le sang de ce sujet est atteint en un temps variant de 15 à 30 minutes, puis il se produit une baisse progressive du degré de concentration jusqu'à disparition complète dans les 48 à 72 heures.

On peut d'ailleurs maintenir constant le taux de ces substances dans le sang par l'administration répétée de petites doses.

Le Thiouracil se fixe sur les éléments figurés où on le trouve dans des proportions de 2 à 7 fois plus grandes que dans le plasma, et si on prend une quantité déterminée de sang, on peut constater qu'il y a environ deux fois plus de Thiouracil fixé sur les hématies que sur les leucocytes. Mais, en fait, étant donné le rapport qui existe entre le nombre d'hématies et de globules blancs par unité de volume de sang, chaque leucocyte en contient plus que chaque hématie. On a pu le confirmer « in vitro » en mettant en présence d'une part, du Thiouracil, d'autre part, les différents éléments du sang; on a constaté ainsi que les lymphocytes et les polynucléaires s'imprégnaient activement, tandis que les hématies étaient moins actives à cet égard.

Le sang n'est pas le seul milieu où l'on puisse déceler la présence du Thiouracil après son absorption. Ce produit, en effet, est capable de diffuser dans le liquide

céphalo-rachidien, le liquide d'œdème, les épanchements péricardiques, pleuraux, le liquide d'ascite, l'urine et le lait.

La concentration dans le liquide céphalo-rachidien, le liquide d'œdème, l'épanchement péricardique est à peu près égale à celle du plasma.

Celle des liquides, pleural et ascitique, est égale à celle du sang total.

La concentration dans le lait est très élevée, environ 3 fois celle du sang total.

Un grand nombre d'organes et de tissus fixe momentanément les substances antithyroïdiennes. L'examen de pièces opératoires et autopsiques a montré leur présence en quantités relativement importantes dans la moelle osseuse, et à moindre concentration dans la thyroïde, les ovaires, l'hypophyse. On les a caractérisés, en outre, dans les surrénales, le pancréas, les reins, la rate, le foie, les testicules, les muscles striés, l'encéphale, le cœur, les poumons et la prostate.

Après la moelle osseuse, c'est donc dans la thyroïde que l'on trouve les plus fortes concentrations de ces produits. Mais il est intéressant de noter que la faculté que possède la thyroïde d'emmagasiner certaines substances antithyroïdiennes peut être modifiée selon la qualité du tissu. Ainsi dans l'adénome thyroïdien, la quantité de Thiouracil mise en réserve est plus élevée que la quantité stockée par le tissu sain de la même glande.

Si l'on injecte simultanément à un cobaye du Thiouracil et de l'hormone thyréotrope, la thyroïde fixe beaucoup moins de Thiouracil; inversement, si l'on remplace l'hormone thyréotrope par de l'iodure de potassium, la quantité de substances antithyroïdiennes trouvée dans la glande est fortement augmentée.

En résumé, le taux de la concentration des antithyroïdiens dans les différents viscères et tissus dépend de la nature de ceux-ci; il peut, en outre, être modifié par l'administration concomitante de substances diverses.

Les antithyroïdiens sont-ils des produits fragiles, sont-ils facilement dégradés par l'organisme ?

Le fait de ne pas trouver plus de 20 % de Thiouracil dans le système digestif, un quart d'heure après son administration, doit-il être attribué uniquement à sa grande diffusibilité ou bien doit-on admettre qu'il est en partie détruit à son contact ? On a tenté de connaître la vérité en mettant en présence, in vitro, des substances antithyroïdiennes et le contenu de différents segments du tube digestif; il s'est avéré que le contenu gastrique, duodénal et jéjunal pouvait les détruire. Le contenu du gros intestin, par contre, n'avait aucune action.

La flore intestinale est en partie responsable de cette destruction. In vitro, le staphylocoque doré et le streptocoque hémolytique dégradent respectivement 35 à 50 % de Thiouracil. Le colibacille est sans action.

Toutefois, la dégradation des produits antithyroïdiens peut se poursuivre ailleurs que dans le tractus digestif, et il semble que la plupart des tissus spécifiques (rénal, surrénalien, pancréatique, hépatique, hypophysaire, thyroïdien et musculaire) soient capables d'opérer sa destruction.

L'urine est la principale voie d'élimination. Dans l'urine d'un sujet normal qui a absorbé à jeun une dose de 0,10 à 0,20 gr. de Thiouracil, on constate la présence de ce produit en petite quantité une demi-heure après l'ingestion.

L'excrétion urinaire maxima a lieu au cours de la deuxième heure, elle décroît progressivement en 12

à 24 heures. Si l'administration a lieu par voie endoveineuse, on peut voir apparaître, en moins de 30 minutes, des quantités appréciables de Thiouracil dans l'urine; mais, par contre, l'excrétion urinaire persiste plus longtemps que dans le cas de l'administration buccale.

Comme il était logique de s'y attendre, on a vu la quantité d'antithyroïdiens apparaissant dans les urines varier selon l'importance et la fréquence de l'administration. La sécrétion lactée constitue, nous l'avons vu, une autre voie d'élimination.

Dans les selles, on n'a jamais trouvé trace de ces substances.

Telles sont les principales connaissances que nous ont apporté les travaux américains et français sur la destinée des antithyroïdiens dans l'organisme.

D'autres travaux sont en cours sur l'influence qu'ils exercent sur le métabolisme du soufre, sur leur comportement au niveau du rein. (Il semble, à cet égard, que la Thiourée donne lieu à une filtration et une réabsorption identiques à celles de l'urée).

Au sujet de leur métabolisme, bien des faits restent encore, à étudier, des points à élucider; mais en vue de l'utilisation pratique, il semble que l'essentiel soit connu, c'est-à-dire la vitesse d'absorption, la répartition et la concentration dans les humeurs, la rapidité et les voies d'élimination.

Leur mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel agissent les produits antithyroïdiens est élucidé en partie seulement; les travaux entrepris dans ce but permettront peut-être, en outre, de préciser certains points encore obscurs du fonctionnement de la thyroïde, de préciser ses rapports avec l'hypophyse et peut-être d'apporter des lumières nouvelles sur le comportement de l'iode à son niveau.

De nombreux chercheurs américains et, en particulier, E.-B. Astwood et les Mackenzie, se sont intéressés à cette question. Nous allons essayer de résumer leurs travaux et leurs conclusions.

I. — ROLE DE L'HYPOPHYSE

En l'absence de l'hypophyse, les substances antithyroïdiennes sont incapables de provoquer l'hyperplasie thyroïdienne; en effet, l'aspect macro et microscopique de la thyroïde est identique chez deux lots de rats hypophysectomisés, dont un lot seulement a été traité par les produits antithyroïdiens.

On peut donc conclure que ces substances ne produisent pas l'hyperplasie par action directe, mais par l'intermédiaire de l'hypophyse. Cette glande, sous l'action des antithyroïdiens, accroît son activité thyréotrope, exactement de la même manière que par l'abla-

tion chirurgicale de la thyroïde. Dans ce dernier cas, 6 mois après l'intervention, l'activité thyréotrope du sang et de l'hypophyse des rats opérés est fortement augmentée.

Comment expliquer le fait que l'hyperplasie thyroïdienne, traduisant un hyperfonctionnement apparent de la glande par stimulation de l'hypophyse sous l'action des agents antithyroïdiens, n'entraîne pas une augmentation de la valeur du métabolisme basal et des signes cliniques d'hyperthyroïdie ?

Il faut admettre que la thyroïde fonctionne « à vide », c'est-à-dire qu'elle n'élabore plus de thyroxine.

Toutefois, si ces produits sont capables de s'opposer à l'élaboration de la thyroxine par la glande, ils ne peuvent neutraliser son action ou la détruire lorsqu'elle pré-existe dans l'économie. C'est ce que prouve l'expérience.

L'administration de Sulfaguanidine à des rats ne s'oppose pas à l'action calorigène ni aux effets toxiques qu'entraîne l'injection de thyroxine. Lorsque l'administration de ces deux produits a lieu simultanément, l'hyperplasie ne se développe pas. Bien plus, la métamorphose de têtards amorcée par l'hormone thyréotrope peut être inhibée par le Thiouracil, mais la transformation amorcée par la Thyroxine suit son cours et n'est nullement influencée par le Thiouracil.

Cet ensemble d'expériences démontre, d'une part, que l'état hypothyroïdien qu'entraînent les substances antithyroïdiennes n'est pas dû à une inhibition de l'action de la Thyroxine ni à sa destruction, mais bien à un arrêt, à un blocage de sa synthèse;

— d'autre part, que la disparition progressive de l'hormone disponible entraîne une activation du lobe antérieur de l'hypophyse, l'élaboration consécutive de l'hormone thyréotrope produisant une hyperplasie inefficace de la thyroïde.

II. — ROLE DE L'IODE

Connaissant l'importance primordiale de l'iode au niveau de la thyroïde, on pouvait se demander quelle serait l'influence des agents antithyroïdiens sur son métabolisme. Des travaux entrepris dans ce but ont apporté quelques précisions.

Si l'administration concomitante d'iode (sous forme d'iodure ou de di-iodothyrosine) ne peut entraver l'hyperplasie qu'entraînent les antithyroïdiens, par contre l'administration préalable n'est pas indifférente; W.-F. RIKER et W.Clarke WESCOE traitant des rats, dans un premier temps par de l'iodure puis, dans un deuxième temps, par du Thiouracil, remarquèrent un retard important dans l'apparition du goitre; c'est, qu'en effet, sous l'influence de l'iode, se produit dans l'économie une mise en réserve d'hormone thyroïdienne, de telle sorte que l'action goitrigène du Thiouracil ne se révèle qu'après l'épuisement de l'hormone emmagasinée : les faits ont d'ailleurs été observés en clinique.

On a essayé d'analyser le mécanisme par lequel les antithyroïdiens s'opposent à la synthèse de la Thyroxine. Pour ce faire, un grand nombre d'expériences ont été effectuées in vitro et in vivo qui, se complétant l'une l'autre, ont permis de mettre en évidence certains facteurs de leur action.

Après avoir examiné la transformation normale d'iode inorganique en iode organique par l'intermédiaire de la thyroïde, FRANKLIN et CHAÏKOFF, utilisant de minces fragments de tissu thyroïdien, démontrèrent que la Sulfanilamide entravait in vitro la transformation d'iode en di-iodothyrosine et thyroxine. Poussant plus loin leurs recherches, ils virent que les antithyroïdiens, à l'exception du Thiocyanate, étaient cependant, même à haute concentration, inaptes in vitro, à s'opposer à la fixation de l'iode sur le tissu thyroïdien.

Cette affinité de l'iode pour la thyroïde constatée in vitro, malgré la présence de substances anti-thyroïdiennes, ne se retrouve pas in vivo : BAUMANN, METZGER et MARINE, après avoir traité des rats par de la Thio-urée constatèrent dans la thyroïde la disparition rapide de l'iode sous toutes ses formes.

De plus, les auteurs injectent de l'iode radioactif à des rats soumis à un traitement par le Thiouracil ne purent retrouver dans la thyroïde de l'iode en quantité appréciable, alors que chez les rats témoins, la thyroïde contenait presque tout l'iode marqué sous forme de combinaisons organiques.

Le Thiouracil (comme les autres substances antithyroïdiennes) est donc capable de s'opposer à la fixation de l'iode sur la thyroïde, contrairement à ce qui se passe in vitro. On doit donc admettre dans l'organe in situ l'action de nombreux facteurs (facteurs qui seraient absents dans le tissu isolé).

Cette perte de l'affinité thyroïdienne pour l'iode doit représenter l'un des effets principaux des agents antithyroïdiens.

Si l'on supprime l'administration du Thiouracil, la capacité de fixation de l'iode radioactif par la Thyroïde réapparaît et s'accroît progressivement.

L'action inhibitrice du Thiouracil sur la faculté que possède le tissu thyroïdien de fixer l'iode a été étudiée quantitativement.

Sur le poulet, cette action inhibitrice est maxima une heure après l'injection de Thiouracil, elle disparaît progressivement en plus de 24 heures; le degré d'inhibition produit est une fonction linéaire du logarithme de la dose administrée en une seule fois.

En dépit de cette extrême rapidité d'action, les modifications anatomiques thyroïdiennes ne peuvent être décelées que 5 jours après l'administration.

Ces modifications anatomiques ne peuvent d'ailleurs être distinguées de celles que produit l'hormone thyréotrope. Un autre point commun est la possibilité pour la thyroïde, sous l'action des antithyroïdiens, comme sous l'action de l'hormone thyréotrope, de fixer, après cessation brusque du traitement, une quantité d'iode beaucoup plus grande que celle fixée par les animaux-témoins n'ayant reçu ni hormone thyréotrope, ni substances antithyroïdiennes.

D'un point de vue strictement chimique, GYORGY a tenté d'expliquer l'action des produits antithyroïdiens.

Il pense que les composés soufrés peuvent exercer leur action par leur aptitude à retarder les oxydations. Il semble, en effet, qu'ils soient capables de s'opposer à l'action des peroxydases qui sont présentes dans le tissu thyroïdien. Ces enzymes deviendraient alors incapables de réaliser l'oxydation des iodures nécessaires à l'élaboration de la thyroxine. Mais ces faits ne sont pas démontrés avec certitude.

En résumé, de tout ce qui précède, on peut retenir que sous l'action des substances antithyroïdiennes :

A. — *La synthèse de la thyroxine ne peut se faire :*

1° — par suite de l'impossibilité dans laquelle se trouve la thyroïde à retenir la quantité suffisante d'iode nécessaire à son élaboration.

2° — par suite de l'inactivation des peroxydases. (Le peu d'iode retenu dans le tissu thyroïdien ne pouvant être oxydé en vue de sa transformation en produits organiques.)

B. — *L'Hypophyse,* sensible à la diminution du taux de l'hormone thyroïdienne, *réagit* en produisant une plus forte quantité d'hormone thyréotrope.

C. — Sous l'influence de celle-ci, *la thyroïde subit une activation* qui se traduit par l'hyperplasie et un aspect histologique particulier.

D. — En dépit de cette disposition anatomique, *la glande* ne réalisant pas la synthèse de la thyroxine, *fonctionne « à vide »*.

Les résultats cliniques obtenus avec les substances antithyroïdiennes de synthèse

L'étude expérimentale des substances antithyroïdiennes de synthèse nous a montré l'influence très nette que ces produits exerçaient sur le M. B. des rats. Leur application thérapeutique a confirmé ces résultats, non seulement sur le M. B. mais encore sur presque tous les signes physiques, fonctionnels et humoraux de l'hyperthyroïdie.

Au cours de cette deuxième partie, nous relaterons, d'une part, très brièvement, les résultats cliniques enregistrés par les auteurs étrangers avec le Thiouracil, d'autre part, les observations et les résultats obtenus avec l'Aminothiazol par notre maître, le Professeur LEFEVRE, et le Docteur GERMAIN, médecins des Hôpitaux de Reims.

Résultats cliniques obtenus avec le thiouracil

La littérature médicale de langue anglaise de ces dernières années contient un nombre très élevé d'observations et de commentaires sur les résultats obtenus avec le Thiouracil; de l'analyse de ces documents, il semble que les derniers rapports soient moins optimistes que les premiers : les améliorations sont toujours aussi satisfaisantes, mais le pourcentage d'accidents dus à ce produit est relativement élevé.

I. — Evolution de l'hyperthyroidie et des troubles associés sous l'influence du Thiouracil.

Cookson, dans la revue « The Lancet » (octobre 1945) rapporte les résultats qu'il a obtenus chez 66 malades qu'il a traités et suivis pendant 20 mois.

A. — Un premier groupe de 33 sujets, dont 32 femmes, est porteur de goitre toxique.

La plus jeune malade accuse 15 ans, la plus âgée 81 ans.

L'âge moyen est de 48 ans.

Les patientes ont un goitre nodulaire, sauf deux jeunes filles âgées respectivement de 15 et 18 ans.

Le métabolisme basal s'échelonne entre + 15 % et + 75 %, soit en moyenne 45 %.

Tous ces sujets présentent, à des degrés divers, tous les autres signes, habituellement rencontrés dans l'hyperthyroïdie : exophtalmie, tremblement, nervosisme, tachycardie, asthénie, amaigrissement, etc.

L'auscultation permet d'entendre chez sept d'entre elles un bruit de galop traduisant la défaillance du ventricule gauche.

Deux autres ont de la fibrillation auriculaire, associée à de l'hyposystolie.

Deux autres, enfin, sont enceintes de plusieurs mois.

A chacune de ces malades, l'auteur administre quotidiennement, en plusieurs fois, pendant une semaine : 1 gramme de Thiouracil, puis il abaisse la dose à 0,60 gr. Après retour du métabolisme basal à un taux normal, il poursuit le traitement pendant 3 mois à raison de 0,20 gr. par jour.

Qu'observe-t-on chez la plupart de ces malades au cours de ce traitement ?

a) *Chez les patientes dont la thyréotoxicose n'est pas compliquée.*

— *Le métabolisme basal* baisse d'une façon sensible dans les deux premières semaines et revient pratiquement à la normale en 6 semaines. Si à ce moment, on cesse complètement l'administration du produit, on observe une réascension du M. B. et la reprise des autres symptômes. Dans deux cas, cependant, la guérison s'est maintenue.

— *La tachycardie* diminue.

— *L'exophtalmie* n'est pas influencée; toutefois, chez quelques-unes des malades, l'éclat du regard s'atténue.

— *Le goitre* n'est pas modifié au cours des premières semaines; après trois mois de traitement, le volume s'en est accru très légèrement chez la plupart des sujets, sans entraîner des troubles de compression.

— *Le tremblement* s'atténue notablement; les malades sont plus calmes, retrouvant leur sommeil; leur instabilité psychique disparaît.

— *L'augmentation de poids* est plus ou moins marquée.

— *L'appétit* est fortement augmenté chez les sujets âgés, alors qu'il est diminué chez les sujets plus jeunes.

— *L'état général* s'améliore nettement; après trois mois de traitement, les malades se sentent mieux. L'effort musculaire redevient possible; beaucoup d'entre elles peuvent reprendre leur activité normale.

— *La cholestérolémie* subit les variations suivantes:

Avant le traitement :

— Chez 24 sujets, la cholestérolémie est abaissée, par rapport au taux normal.

— Chez 5 sujets, la cholestérolémie est normale.

Après le traitement :

I. — Parmi les 24 sujets, dont la cholestérolémie était abaissée précédemment :

— Chez 19 sujets, la cholestérolémie est augmentée,

— Chez 2 sujets, la cholestérolémie est inchangée,

— Chez 3 sujets, la cholestérolémie est abaissée, par rapport à ce qu'elle était avant.

II. — Parmi les 5 sujets, dont la cholestérolémie était normale précédemment :

— Chez 1 sujet, la cholestérolémie est augmentée,

— Chez 1 sujet, la cholestérolémie est inchangée,

— Chez 3 sujets, la cholestérolémie est abaissée, par rapport à ce qu'elle était avant.

D'une manière générale, il existe un rapport direct entre le pourcentage d'augmentation du M. B. et la baisse du taux du cholestérol dans le sang; inversement, lorsqu'il y a amélioration de l'état hyperthyroï-

dien, avec baisse du M. B., on constate l'augmentation de la cholestérolémie.

Dans les résultats enregistrés ci-dessus, le taux du cholestérol sanguin, dans la plupart des cas, monte après traitement, c'est-à-dire lorsque baisse le M. B.

Ces faits sont bien en accord avec la théorie.

b) *Chez les patientes dont la thyréotoxicose est compliquée.*

Parmi les 7 malades présentant des signes de défaillance du ventricule gauche, l'auteur note la disparition du bruit de galop en même temps que la diminution du M. B.

Les 2 malades présentant de la fibrillation auriculaire ne sont nullement améliorées dans leur état cardiaque. La baisse de leur M. B. est insignifiante.

On ne signale aucune amélioration appréciable chez les deux femmes enceintes.

En résumé, dans ce groupe de 33 malades où les signes d'hyperthyroïdie sont évidents, l'auteur n'enregistre aucun échec, sauf dans quelques cas où la thyréotoxicose est compliquée.

B. — Dans un deuxième groupe composé de 22 sujets porteurs de goitre dont les signes sont beaucoup moins manifestes, les résultats, quoique très satisfaisants, sont moins brillants, moins spectaculaires que dans les cas précédents. De plus, 6 malades ne sont améliorés en aucune façon.

En outre, dans cette série, 10 femmes présentent de la fibrillation auriculaire. Des électro-cardiogrammes permettent de constater :

— La disparition complète de la fibrilllation en quelques semaines chez 3 d'entre elles.

— La diminution de la fibrillation chez 2 autres.

— La persistance, avec la même intensité, des troubles de l'oreillette chez les 5 dernières.

C. — Dans un troisième groupe de 11 patientes, où les signes de thyréotoxicose sont douteux et où les signes fonctionnels ne peuvent être attribués en toute certitude au goitre, on ne note aucun résultat démonstratif, bien que, dans certains cas, le traitement ait été continué pendant 112 jours.

Après comparaison des résultats obtenus dans chacune des trois séries de malades, on peut conclure que l'effet du Thiouracil est d'autant plus puissant que les signes de toxémie thyroïdienne sont nets. Ceci est d'un gros intérêt pratique : en effet, connaissant l'importance des dangers de la Thioulthérapie, il est contre-indiqué d'utiliser ce médicament dans les cas légers puisque, d'une part, l'activité est moindre et que, d'autre part, il existe des risques d'accidents qui ne sont pas en proportion avec la gravité de l'affection.

II. — Accidents et incidents dus au Thiouracil.

Le Thiouracil, en effet, comme un grand nombre de corps chimiques, est capable de provoquer dans l'organisme des réactions fâcheuses dans leur aspect et leur intensité.

Sur les soixante-six sujets qu'il a traités, J. Cookson note :

— 6 cas de myxœdème apparaissant quelques jours après le retour du M. B. à une valeur normale,

— 3 cas de céphalée,

— 3 cas de fièvre avec malaises et douleurs dans les membres,

— 1 cas de douleurs abdominales violentes avec diarrhé et vomissements,

— 1 cas de sensibilisation au produit : 0,20 gr. de Thiouracil provoque une sévère réaction fébrile,

— 3 cas d'urticaire et de nash morbilliforme,

— 3 cas de nausées et vomissements,

— 3 cas d'arthralgie s'accompagnant de raideur de la nuque,

— 1 cas de torpeur, avec surdité et céphalée.

Toutes ces réactions sont relativement bénignes, mais il n'en est pas toujours ainsi :

En effet, le Thiouracil est comme les sels d'or; comme certains composés sulfamidés, responsable de modifications profondes de la formule sanguine, modifications portant sur les leucocytes et allant de la simple leucopénie transitoire à l'agranulocytose mortelle.

WINKLE, HARDY et HAZEL, dans le « Journal of the American Medical Association » (9 février 1946), ont établi une statistique portant sur 5.745 thyréotoxicoses traités par le Thiouracil.

D'après ces auteurs, on observe des accidents dans 13 % des cas, dont les plus fréquents avec l'agranulocytose et la leucopénie, sont les réactions thermiques et cutanées.

Moins souvent apparaissent du purpura, de l'ictère, de l'anémie.

Les auteurs fournissent les précisions suivantes :

La leucopénie simple s'observe dans 4,4 % des cas de préférence au début du traitement.

Les réactions cutanées peuvent être notées dans 3,3 % des cas. Extrêmement polymorphes, elles se traduisent fréquemment par de l'urticaire, plus rarement par des éruptions du type morbilliforme ou du type de l'érythème noueux. Ces réactions cutanées sont, de tous les accidents, parmi les moins graves.

La fièvre, apparaît dans 2,7 % des cas. Elle n'est pas en rapport avec la dose administrée et il semble qu'elle soit d'autant plus élevée qu'elle est précoce.

L'agranulocytose s'observe dans 2,5 % des cas et représente l'accident le plus grave. Dans 80 % des cas, elle est apparue à la douzième semaine et il semble qu'elle ne soit pas en rapport avec la dose absorbée.

La prévention de cet accident consiste en l'administration d'extraits de foie de veau protéolysés.

Le traitement de l'agranulocytose déclarée consiste à administrer des doses massives de Pénicilline (500.000 U. O. par jour) associée à des ingestions ou à des injections de 150 mg. de Pyridoxine (ce produit est la vitamine B^6; il consitue le corps actif contenu dans l'extrait de foie).

D'autres statistiques portant sur un nombre plus faible d'observations fournissent des chiffres sensiblement identiques. La Revue « The Lancet » du 30 juin 1945 donne les résultats suivants : de 10 à 16 % d'accidents, dont 1 % dus à l'agranulocytose.

E.-B. Astwood, dans le « Journal of the American Medical Association » de janvier 1946, donne les mêmes résultats et précise qu'on observe, en moyenne, un cas mortel sur 1.000.

L'un de ces cas a été rapporté par A. Trasoff, M.-G. Wohl et S.-S. Mintz, dans le numéro de janvier 1946 de l' « American Journal of the Medical Sciences ».

OBSERVATION DE A. Trasoff, M.-G. Wohl, S.-S. Mintz

Au « Mont Sinaï Hospital » (Philadelphie) dans la nuit du 5 au 6 septembre 1944, était admis dans un état semi-comateux H... S..., âgé de trente-quatre ans.

Deux jours avant son admission, s'étaient déclarées une angine, de la céphalée, avec fièvre. La veille de son entrée à l'hôpital, son

état s'étant aggravé, un praticien appelé auprès de lui avait, devant l'intensité des signes pharyngés, devant la température élevée, prescrit 30 gr. de sulfathiazole.

A son entrée à l'hôpital, H... S..., la face vultueuse, fortement dyspnéique, était dans un état semi-comateux. Le thermomètre accusait une température de 40°5, le pouls battait à 150, on notait 44 inspirations par minute. Le pharynx était fortement congestionné et couvert, en de nombreux points, d'exsudats glaireux. Une légère raideur de la nuque pouvait être notée; la recherche du signe de Kernig était positive. La thyroïde était hypertrophiée.

Malgré la forte tachycardie, on pouvait entendre un souffle systolique de la pointe.

Le signe de Babinski était bilatéral.

Il n'y avait pas d'autres faits pathologiques à signaler : pas d'adénopathie cervicale, rien aux poumons, abdomen normal.

Devant ce tableau clinique, on porta provisoirement le diagnostic de méningite cérébro-spinale à méningocoques, compliquée d'une crise d'hyperthyroïdie.

Une ponction lombaire montrait un liquide céphalo-rachidien parfaitement clair, hypertendu (26 cm. d'eau), contenant 27 éléments par mm3 où prédominaient les neutrophiles.

Bien que l'aspect macroscopique du liquide C. R. ne confirmât pas l'hypothèse d'une méningite à méningocoques, on administra au malade, dans les vingt-quatre heures, 300.000 U. O. de pénicilline par voie endo-veineuse.

Dans la première heure, une numération globulaire indiquait :

200 leucocytes par mm3.

200.000 plaquettes par mm3

et, parmi les hématies, 0,7 % de réticulocytes.

Devant cette diminution considérable des granulocytes, une enquête auprès de la famille fut entreprise; elle révéla que le malade suivait, depuis sept mois, un traitement au thiouracil.

L'histoire médicale de ce patient au cours de ces sept mois avait été la suivante : en février 1944, il avait de lui-même été

consulter un praticien alors qu'il présentait des signes typiques d'hyperthyroïdie.

Des examens complémentaires avaient donné les résultats suivants :

Métabolisme basal : + 32 %.

Glycémie : 1,02 gr. par l. de sang.

Cholestérol : 1,80 gr. par l. de sang.

Tension artérielle : 14-7.

Son médecin lui avait alors prescrit 0,60 gr. de thiouracil par jour. Après quinze jours de traitement, H... S... avait augmenté de 3 kg. 600, son M. B. de + 32 % était tombé à + 19 %. Des numérations globulaires répétées avaient montré une très légère diminution des leucocytes. Au bout d'un mois de traitement, tous les symptômes étaient fortement atténués. Le malade avait gagné 10 kilos, son pouls était à 80, son M. B. à + 14 %. Il présentait un corps thyroïde toujours un peu gros et de l'exophtalmie.

A partir de ce moment, la cure de thiouracil avait été réduite à 0,40 gr. par jour.

Le 8 juin 1944, son M. B. était de + 9 %.

Mais, le 12 août, il s'était élevé jusqu'à + 27 % et le patient avait maigri de 5 kilos environ. La formule sanguine accusait 5.000 globules blancs (60 % de neutrophiles, 36 % de lymphocytes).

Devant les modifications de l'hémogramme, son médecin lui aurait alors prescrit V gouttes de solution de lugol associées à 0,40 gr. de thiouracil par jour.

Dix jours plus tard, H... S... s'était senti beaucoup mieux et avait repris 7 kilos. A cette date, son médecin lui avait conseillé de faire pratiquer une nouvelle numération globulaire, mais le malade avait pensé ne pas devoir suivre ce conseil. D'après un membre de sa famille, il avait cessé tout traitement le 29 août.

Devant ces faits, on ne pouvait douter que l'origine de l'agranulose fut imputable au thiouracil. Tout en poursuivant l'administration de pénicilline, on pratiqua une transfusion de 500 cc. de sang ; on injecta par voie intra-musculaire des pantonucléotides, de l'extrait de foie, de fortes doses de vitamines B et C.

Une nouvelle ponction lombaire, pratiquée tard dans l'après-midi, révéla, outre une diminution de la pression du liquide céphalo-rachidien :

Eléments	3 par mm3
Albumine	0,36 pour 1.000
Glucose	0,77 pour 1.000
Chlorures	6,80 pour 1.000

Une nouvelle numération globulaire indiquait 250 leucocytes par mm3. L'hémoculture était négative. L'urine contenait des traces d'albumine et quelques hématies. Du streptocoque et du staphylocoque furent identifiés dans l'exsudat pharyngé.

Au début de la nuit, après une journée d'hôpital, l'état du malade s'était légèrement amélioré ; la raideur de la nuque et le signe de Babinski bilatéral avaient disparu. Il répondait lucidement aux questions, mais il était extrêmement agité. Les exsudats pharyngés avaient disparu, aucune ulcération n'était visible.

Le lendemain cependant, en dépit du traitement, le malade était à nouveau obnubilé et il devait sombrer rapidement dans un profond coma. Il mourait dans l'hyperthermie (42°2), le 8 septembre, à 4 heures du matin, après un séjour de cinquante-deux heures à l'hôpital.

A l'autopsie, on notait un léger ictère, de l'exophtalmie, de l'œdème malléolaire ; la thyroïde, augmentée de volume, pesait 55 gr. ; histologiquement, elle présentait des plages d'hyperplasie et des acini distendus.

Des fragments de moelle osseuse montraient une diminution importante des myélocytes et une augmentation relative des cellules rouges nucléées ou érythroblastes, formes jeunes des hématies.

Sur les viscères, rien d'intéressant n'était à signaler.

Cette observation illustre l'un des accidents les plus graves que peut entraîner l'emploi du Thiouracil.

Pour terminer cette revue des inconvénients de cette thérapeutique, notons que plusieurs cas de troubles mentaux ont été signalés.

J. Atkin (The Lancet, 3 novembre 1945), rapporte le cas d'une femme de trente-huit ans, ayant reçu une dose de 24,4 gr. de Thiouracil en trois mois, chez laquelle apparut de la confusion mentale, avec hallucinations visuelles et auditives. Les troubles mentaux disparaissent complètement vingt jours après la cessation du traitement.

Dans ce cas, la confusion mentale peut, en toute certitude, être attribuée au Thiouracil et non à la toxémie thyroïdienne puisque, d'une part, on avait noté une amélioration importante de l'état basedowien et que, d'autre part, l'arrêt du traitement avait entraîné la cessation des hallucinations.

Différents auteurs ont signalé des cas semblables.

Chez une femme de trente et un ans, ayant obsorbé 22 gr. de Thiouracil en sept semaines, le M. B. de + 42 % était tombé à + 5 |%; des troubles mentaux apparurent. L'interruption du traitement entraîna le retour de l'intégrité mentale. Dès la reprise du traitement, les troubles psychiques réapparurent, il fallut cesser définitivement chez cette malade, l'administration du Thiouracil.

R. Keating a observé de la confusion mentale accompagnée de myoclonies de la face.

Plusieurs cas de somnolence ont été rapportés.

Les troubles psychiques dus au Thiouracil sont, dans l'ensemble, peu graves et cèdent toujours quelque temps après la cessation du traitement.

Connaissant les divers accidents, les uns bénins, les autres sévères, de la Thiouracilthérapie, il convient, au cours de l'application de cette thérapeutique, afin de les dépister précocement, de surveiller très attentivement les malades. On ne doit pas entreprendre une cure si l'on n'a pas la certitude que le malade se soumette à des fréquents examens.

Cliniquement, il faut rechercher les réactions cutanées discrètes, surveiller le pharynx. Le patient devra prendre sa température de temps en temps, il devra signaler au médecin toute sensation anormale (prurit, etc...).

Les examens de laboratoire répétés devront porter :

a) sur le M. B. pour dépister un début de Myxœdème au cas où le traitement aurait dépassé le but.

b) Sur la formule sanguine : si la leucopénie s'accentue progressivement, il est indiqué de suspendre le traitement momentanément et d'administrer des extraits de foie, si on ne l'a déjà fait.

En observant strictement ces règles, on peut réduire au minimum les accidents de la Thiouracilthérapie; on enregistre cependant, nous l'avons vu, en moyenne un cas de mort sur 1.000 et des incidents dans la proportion de 13 %.

III. — Indications et posologie du thiouracil.

Devant ces risques, les auteurs américains se sont demandés dans quel cas ils étaient en droit d'utiliser ce médicament et s'il y avait lieu de modifier la posologie. Après plusieurs années de recul, ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

1 — Le Thiouracil est efficace dans le traitement de la thyréotoxicose; son action est plus puissante que celle de l'iode.

2 — Il ne doit pas être employé dans les troubles de la Thyroïde sans hyperthyroïdie.

3 — Les hyperthyroïdies légères ne doivent pas être traitées par le Thiouracil. Ce médicament doit être réservé aux cas graves.

4 — Son utilité est indiscutable dans le traitement pré-opératoire, ainsi que chez les malades pour qui l'intervention chirurgicale est contre-indiquée.

5 — Certains malades ne répondent pas au traitement.

6 — L'administration préalable d'iode retarde l'action du Thiouracil.

7 — La posologie optima est de 0,40 gr. par jour en doses fractionnées; après la disparition des symptômes et le retour du M. B. à un taux sensiblement normal, le malade prendra de 0,10 à 0,20 gr. de Thiouracil par jour pendant de nombreux mois.

Enfin, tous les auteurs insistent longuement sur la surveillance très étroite qu'il est indispensable d'exercer au moins pendant les premières semaines.

Résultats cliniques obtenus avec l'aminothiazol (2.921. R: P.)

L'étude et l'application thérapeutique de l'Aminothiazol sont de date plus récente que celles des autres composés antithyroïdiens.

Le 2.921 R. P. n'a pas été employé, jusqu'à présent, sur une aussi large échelle que le Thiouracil. Il est possible, cependant, de porter un jugement sur la valeur thérapeutique de l'Aminothiazol et de comparer son efficacité et ses invonvénients à ceux du Thiouracil.

I. — Evolution de l'hyperthyroidie sous l'influence de l'Aminothiazol.

La conduite du traitement par l'Aminothiazol est sensiblement la même que celle du Thiouracil.

1 — La posologie moyenne est de 0,40 par jour, en doses fractionnées.

2 — Après le retour du métabolisme basal à un taux normal, une dose quotidienne d'entretien de 0,10 gr. à 0,20 gr. d'Aminothiazol est suffisante.

Appliquée dans ces conditions, l'Aminothiazol donne généralement des résultats aussi brillants que la Thiouracilthérapie.

L'étude des cas publiés dans la littérature de thyréotoxicoses traitées par l'Aminothiazol et l'analyse de ceux que nous avons observés nous permettent de constater l'efficacité de ce composé. En effet :

Le métabolisme basal baisse très rapidement au cours des deux premières semaines de traitement et atteint un taux normal en un à deux mois.

La tachycardie est remarquablement influencée; en deux semaines généralement le pouls retrouve son rythme normal et sa régularité.

L'exophtalmie, proprement dite, n'est pas améliorée; le regard, dans la plupart des cas, est cependant moins brillant.

Le goître est diversement influencé, selon son importance et la date d'apparition.

L'aspect congestif et vasculaire disparaît presque toujours. Les goitres petits et d'apparition récente régressent souvent; les goitres plus volumineux et irréguliers diminuent parfois mais, jamais, jusqu'à présent, on n'a noté une augmentation de volume, contrairement à ce qui se passe par l'emploi du Thiouracil.

Le tremblement diminue considérablement : l'amélioration des signes subjectifs est manifeste; en quelques jours, l'état de nervosité, l'anxiété disparaissent; le calme psychique renaît.

L'augmentation de poids ne tarde pas se manifester.

L'appétit est généralement augmenté.

L'état général est, dans l'ensemble, satisfaisant après quelques semaines de traitement.

La cholestérolémie s'élève dans les cas où elle était abaissée.

Il est donc facile de voir que l'Aminothiazol donne des résultats à peu près identiques à ceux du Thiouracil.

L'un et l'autre composé agissent d'une manière comparable sur le M. B., la tachy-arythmie, l'état général.

L'Aminothiazol aurait même une action plus favorable sur le goitre que le Thiouracil puisqu'il ne provoque, à la suite d'un traitement prolongé, aucune augmentation de volume.

L'Aminothiazol, comme les autres substances antithyroïdiennes agit là où le traitement classique a échoué; c'est un fait désormais bien connu. L'observation suivante en est un exemple :

OBSERVATION du Docteur Lefèvre

Mme C..., trente-huit ans, vient consulter en janvier 1946.

Cette malade a été atteinte, quelques années auparavant, d'une gastrite dont elle ne souffre plus actuellement; elle a trois enfants en bonne santé.

Mme C... présente des signes subjectifs et cliniques de maladie de Basedow : anorexie, amaigrissement considérable depuis quelques mois, nervosisme et fatigabilité.

A l'examen, on note une exophtalmie bilatérale très prononcée, un goître petit et médian, un tremblement très rapide des extrémités.

Le pouls tachy-arythmique est à 120.

La tension artérielle s'élève à 18-10.

Le métabolisme de base montre une augmentation de + 87 %.

Le traitement suivant : « di-iodotyrosine, gynergène, hypalène » n'apporte aucune amélioration des signes cliniques ou subjectifs d'hyperthyroïdie; le pouls est toujours à 120.

La tension artérielle : 14-7.

La classique solution de lugol est prescrite en février 1946 mais, à la suite de ce traitement, l'état hyperthyroïdien s'aggrave encore, le pouls bat à 132.

C'est alors qu'en mars, on fait prendre à la malade uniquement de l'aminothiazol. Pendant une semaine, six comprimés par jour d'abadol à 0,10 gr. en trois fois.

Les deux semaines suivantes, quatre comprimés d'abadol en trois fois.

A la suite de ce traitement, l'état général de Mme C... est fortement amélioré : son nervosisme et son irritabilité sont considérablement diminués. Le tremblement des extrémités est notablement atténué. L'arythmie a disparu, le pouls bat à 112.

On ne note pas de modifications du goître ni de l'exophtalmie.

Après un arrêt de quelques jours, la malade prend à nouveau quotidiennement quatre comprimés d'abadol.

Actuellement, elle est toujours en cours de traitement.

En résumé, nous avons une malade atteinte d'un Basedow sévère dont l'intensité s'est accru malgré le traitement iodé. Trois semaines après l'administration isolée d'Abadol, l'état de la malade est considérablement amélioré.

Nous avons donc là un exemple typique de l'efficacité de l'Aminothiazol dans le cas où l'iodothérapie s'est révélée inactive.

II. — Influence de l'iode associée a l'Aminothiazol.

Nous avons vu que les auteurs américains recommandent de ne pas administrer d'iode en même temps que le Thiouracil. Cette règle est-elle générale et valable pour tous les composés antithyroïdiens de synthèse ?

La médication iodée est-elle capable de diminuer l'efficacité de l'Aminothiazol ?

Le mécanisme d'action étant vraisemblablement le même pour chaque composé, il peut paraître logique

d'admettre que l'administration concomitante d'iode ait les mêmes effets, quel que soit le produit utilisé.

Cette hypothèse ne semble pas devoir être confirmée par l'expérience; de nombreux malades ont été soumis à une cure mixte d'iode et d'Aminothiazol, l'amélioration de leur état a été aussi nette que dans les cas traités uniquement par le 2.921 R. P.

OBSERVATION du Docteur Germain

Première observation.

Mme R..., âgée de trente-quatre ans, vient en consultation le 29 novembre 1945. L'interrogatoire et l'examen permettent de diagnostiquer une maladie de Basedow typique : la malade se plaint depuis quelques semaines d'être toujours fatiguée; le travail, la marche lui sont pénibles.

Son caractère est instable, elle s'irrite ou s'émeut à tous propos; elle a des sueurs fréquentes.

Elle prétend avoir maigri, mais ne peut chiffrer l'importance de cet amaigrissement.

A l'examen, on note une légère exophtalmie bilatérale, un éclat particulier du regard, un certain degré de mydriase. Son corps thyroïde est légèrement et régulièrement hypertrophié, on ne remarque pas de vascularisation anormale. Ses doigts sont agités d'un tremblement important.

Pouls à 110. Tension artérielle : 10-6.

L'examen des différents appareils ne révèlent rien d'anormal.

Un métabolisme basal pratiqué quelques jours plus tard accuse une augmentation de + 37 %.

On conseille alors à Mme R... de prendre quotidiennement :

deux comprimés d'abadol,

0,20 gr. de di-iodotyrosine,

2 mg. de gynergène.

Après trois semaines de ce traitement, la malade est considérablement améliorée : la fatigue et le nervosisme ont pratiquement disparu. Le tremblement a fortement diminué, le pouls est à 90.

Pas de changement appréciable du goitre et de l'exophtalmie. Pas de modification du poids.

Le M. B. n'a pas été pratiqué à cette date.

Le même traitement est poursuivi jusqu'à fin février.

A cette époque, on constate le maintien parfait de l'amélioration. L'exophtalmie est toujours inchangée, le regard est cependant moins brillant, la mydriase a disparu, ainsi que les sueurs.

Le pouls est à 90. La tension artérielle : 15-7. Le M. B. est tout à fait normal.

A partir de ce moment, la malade ne prend plus que :

— un comprimé d'abadol par jour,

— et 0,20 gr. de di-iodotyrosine.

Le 26 avril, l'état général est très satisfaisant. Mme R... a repris quelques kilos.

Le pouls est à 83. Il subsiste toujours une légère exophtalmie ; le goitre est inchangé.

Le M. B. est normal.

En résumé, chez cette malade qui présentait une maladie de Basedow typique, l'association d'Aminothiazol et d'iode organique (accessoirement de gynergène) a permis, d'une part, d'obtenir une amélioration considérable des signes subjectifs et la diminution de la tachycardie en trois semaines; d'autres part, d'enregistrer le retour du M. B. à un taux normal.

Deuxième observation.

Mlle L..., quinze ans, vient consulter le 31 janvier 1946 pour des troubles très variés : instabilité du caractère, crises de larmes injustifiées, cauchemars, douleurs diffuses.

A l'examen, on note chez cette jeune fille :

— L'éclat du regard sans exophtalmie.

— L'hypertrophie du lobe droit de la thyroïde (goitre mou et non pulsatile).

— Un tremblement léger.

— Le pouls à 98.

— Un développement exagéré des seins.

— Une cellulite dorsale et épicrânienne.

Il n'existe pas de troubles des règles. Son poids est de 52 kilos.

— Un métabolisme basal, pratiqué le 9 février, montre une augmentation de + 30 %.

Le traitement suivant est alors institué :

Prendre chaque jour :

trois comprimés d'abadol ;

0,20 gr. de di-iodotyrosine ;

2 mg. de gynergène.

Le 16 mars, soit après un mois et demi de traitement, cette jeune fille accuse une amélioration subjective importante : l'instabilité psychique et le nervosisme se sont fortement atténués.

Les sueurs ont pratiquement disparu.

On ne note plus aucun tremblement.

— Le pouls bat à 90.

— Le regard est moins brillant.

— Le goitre n'est nullement modifié.

— La malade pèse maintenant 54 kilos.

— Le M. B. est à + 4 %.

On réduit la dose d'abadol à deux comprimés par jour.

Mlle L... est revue deux mois plus tard ; l'amélioration générale se maintient. Le pouls est à 85.

A partir de cette date, la malade prend, à titre d'entretien, un comprimé d'abadol par jour.

En résumé, chez cette jeune fille, l'administration concomitante d'iode et d'Aminothiazol (accessoirement de Gynergène), a puissamment agi sur les signes subjectifs, l'état général, le tremblement, la tachycardie et le métabolisme de base. On n'a pas noté, par contre,

de modification notable du goitre ni de l'éclat du regard.

Troisième observation.

Dans l'observation qui va suivre, nous verrons l'action de l'abadol associé à la di-iodotyrosine, non plus sur une maladie de Basedow typique, mais sur une augmentation du métabolisme basal isolée, révélée fortuitement alors que l'on pouvait s'attendre, au contraire, trouver un M. B. diminué.

Jean T..., treize ans, examiné le 5 mars 1946. Il présente un syndrome adiposo-génital : adiposité, testicules grêles, genu valgum, peau fine non infiltrée. Ce jeune garçon pèse 48 kg. 700.

Bien que le syndrome adiposo-génital soit net cliniquement, on fait pratiquer un M. B. afin d'être certain qu'il ne s'y mêle pas une note myxœdémateuse. Ce métabolisme indique une augmentation de + 42 % ; on ne trouve cependant aucun signe clinique d'hyperthyroïdie.

On institue le traitement suivant :

— Hormone gonadotrope.

— Deux comprimés d'Abadol par jour.

— 0,20 gr. de di-iodotyrosine par jour.

Au bout de deux mois, le métabolisme est tombé à + 5 %.

Ces quelques observations paraisent donc bien montrer qu'il n'est pas contre-indiqué, dans certains cas, d'administrer de l'iode en même temps que l'Aminothiazol.

III. — Accidents et incidents dus a l'Aminothiazol.

Nous avons vu que le Thiouracil — comme de nombreux corps chimiques — pouvait provoquer des accidents dont certains étaient mortels.

Nous ne pouvons pas actuellement dresser une statistique de la fréquence de ces accidents provoqués par

l'Aminothiazol; de ce fait, il ne nous est pas possible d'établir une comparaison objective des dangers de l'un et l'autre produit.

Il ne paraît pas exagéré cependant d'affirmer que l'Aminothiazol entraîne moins de complications graves que le Thiouracil.

A vrai dire, nous n'avons pas eu connaissance, jusqu'à présent, d'accidents véritablement sérieux provoqués par le 2.921 R. P.

Aucun cas d'agranulocytose dû à ce médicament n'a été rapporté jusqu'à ce jour.

Il n'en reste pas moin vrai qu'on observe de temps en temps quelques réactions d'intolérance.

Nous n'énumérerons pas toutes les formes cliniques que peuvent prendre ces réactions, elle sont les mêmes que celles dues au Thiouracil et les mêmes que celles dues à toute chimiothérapie, en général. Elles se traduisent principalement par des troubles digestifs, cutanés, thermiques et, plus rarement, nerveux.

Les observations suivantes vont illustrer deux de ces cas d'intolérance.

OBSERVATION du Docteur Lefèvre

Mme V..., quarante ans, est atteinte d'une mélanose de Riehl. On relève dans ses antécédents des troubles psychiques ayant nécessité, à l'âge de vingt ans, un internement de plusieurs mois.

Sa mère s'est suicidée à cinquante-cinq ans.

La malade est asthénique, nerveuse et très émotive. Elle présente depuis longtemps un déséquilibre pluriglandulaire, principalement un dysfonctionnement ovarien et thyroïdien.

A l'examen clinique, outre des signes d'hyperthyroïdie (regard brillant, pouls accéléré), on remarque une pigmentation brunâtre réticulée du visage et du cou.

La tension artérielle est de 14-8.

La formule sanguine révèle une légère hyperleucocytose.

Les urines contiennent des urates en quantité assez importante mais pas de sucre, ni d'albumine.

On prescrit à cette malade :

— Quatre comprimés par jour d'abadol.

— Six comprimés par jour de nicobion.

— du carbodausse.

Après deux jours de traitement, Mme V... est fortement agitée. Elle présente une excitation psychique importante, pouvant évoquer un accès maniaque larvé.

On supprime l'abadol, les troubles mentaux disparaissent en vingt-quatre heures.

OBSERVATION du Docteur Germain

Mlle R..., vingt-trois ans, est soignée pour un Basedow léger. Elle prend quotidiennement trois comprimés d'abadol. Après un mois de traitement, on observe l'amélioration des signes subjectifs de l'état général, le retour du M. B. à un taux normal.

Le traitement d'entretien est poursuivi mais, quinze jours plus tard, la malade se plaint de prurit généralisé. Une éruption urticarienne ne tarde pas à apparaître, nécessitant la cessation du traitement : prurit et urticaire disparaissent alors.

Dix jours plus tard, une nouvelle administration d'abadol déclenche à nouveau l'éruption. Le traitement est alors définitivement interrompu.

Ces réactions bénignes dont nous venons de voir deux exemples, ne doivent cependant pas nous inciter à n'utiliser l'Aminothiazol que dans les cas d'hyperthyroïdie sérieuse contrairement à l'attitude désormais adoptée par les auteurs américains à l'égard du Thiouracil. Il nous semble que la possibilité d'accidents bénins et de réactions qui disparaissent dès la ces-

sation du traitement ne doivent pas nous priver d'un agent thérapeutique réellement efficace.

Du fait de son innocuité relative, l'Aminothiazol est appelé à être utilisé sur une plus large échelle que le Thiouracil.

Dans tous les cas où il sera employé et quelle que soit la dose, il convient de surveiller étroitement le malade, comme nous l'avons dit précédemment, lors de l'étude du Thiouracil.

IV. — L'Aminothiazol et la chirurgie dans les thyréotoxicoses.

Les substances antithyroïdiennes de synthèse, en général, et l'Aminothiazol plus particulièrement, sont appelées à modifier, dans une certaine mesure, l'attitude adoptée par les chirurgiens en face des thyréotoxicoses.

Il est permis désormais d'escompter une diminution notable des indications de la thyroïdectomie subtotale.

Les facteurs permettant de discriminer les cas d'hyperthyroïdie justiciables de l'intervention chirurgicale de ceux réservés à l'Aminothiazolthérapie sont les suivants :

1° — Si la thyroïde entraîne des troubles du fait même de son hypertrophie ou de sa situation, il ne faut pas espérer, bien que l'état vasculaire soit nettement amélioré, obtenir la disparition des troubles de compression par l'administration de 2.921 R. P. Dans ce cas, l'intervention s'impose.

2° — Devant une hyperthyroïdie grave qui menace de se compliquer, si après un traitement de quatre à six semaines par l'Aminothiazol, on ne constate aucune amélioration, la thyroïdectomie est indiquée. Ces cas

d'hyperthyroïdie absolument réfractaires à l'Aminothiazol sont d'ailleurs très rares.

Pratiquement, tous les autres cas doivent être traités par les composés antithyroïdiens.

Sachant, d'une part, que l'Aminothiazol agit dans un grand nombre d'hyperthyroïdies complètement réfractaires à l'action de l'iode et que, d'autre part, il entraîne une amélioration beaucoup plus importante que celle obtenue par le traitement classique, il est clair que les cas où la chirurgie trouvera son indication, vont devenir moins fréquents.

Outre les deux indications impérieuses précisées plus haut, on a invoqué en faveur de l'intervention chirurgicale deux autres arguments :

1° — Quelques auteurs se sont demandés si devant les accidents dus à ces substances, il n'était pas préférable de pratiquer une cure chirurgicale dans les cas où le choix entre les deux méthodes était encore possible.

Que faut-il penser de cet argument ?

En dépit de ses dangers, il semble bien que le traitement par les antithyroïdiens doive être appliqué de préférence à l'acte opératoire. En effet, la mortalité de la thyroïdectomie varie entre 0,5 et 2 %, alors que celle due au Thiouracil est de 1 % (celle due à l'Aminothiazol est vraisemblablement beaucoup plus faible encore).

2°. — Hinton et Lord pensent que tous les goitres nodulaires devraient être enlevés chirurgicalement, étant donné la fréquence de leur transformation épithéliomateuse.

Allant plus loin, Broders et Parkhill estiment que l'hyperplasie cellulaire provoquée par les substances antithyroïdiennes pourraient même favoriser cette transformation maligne. L'avenir dira dans quelle mesure ces craintes sont fondées.

D'après M. PERRAULT, l'Aminothiazol constitue, dans les cas où l'intervention reste indiquée, un traitement pré-opératoire excellent et nettement supérieur à l'iodothérapie.

De ce fait, le malade étant dans de bonnes conditions, le résultat immédiat post-opératoire est meilleur; on peut espérer éviter ainsi les accidents aigus que l'on observe parfois après thyroïdectomie subtotale.

L'auteur recommande cependant de pratiquer l'intervention un mois environ après le début tu traitement; plus tôt, en effet, la glande est en plein remaniement histologique, ce qui peut ne pas être sans inconvénient.

V. — INDICATIONS SECONDAIRES DE L'AMINOTHIAZOL.

L'application d'un médicament n'est pas toujours strictement limitée à un domaine pathologique bien déterminé. Il est fréquent de remarquer que certains produits agissent sur des symptômes dont les rapports avec l'affection contre laquelle ils sont utilisés sont lointains ou parfois apparemment inexistants.

En sera-t-il de même avec l'Aminothiazol et plus généralement avec les composés antithyroïdiens ?

La revue « The Lancet » d'août 1945, rapporte les cas de dix malades atteints d'angine de poitrine soignés par les antithyroïdiens. Chez sept d'entre eux, le nombre des crises aurait notablement diminué.

L'Aminothiazol a été aussi utilisé dans :

— L'hypertension, dans les états sympathicotoniques purs à peu près sans intrication avec l'hyperthyroïdie; dans certains cas de troubles mentaux (M.-J. DELAY, cite un cas de confusion mentale, favorablement influencée par l'Aminothiazol).

Il semble, en outre, que l'on puisse envisager son utilisation pratique afin de discriminer, dans les états complexes, la part des troubles qui revient uniquement à l'hyperthyroïdie.

Quoi qu'il en soit, actuellement il est trop tôt pour se prononcer sur la valeur réelle de ce produit dans ses indications secondaires.

Conclusion

Au terme de cette revue d'ensemble de l'action des substances antithyroïdiennes de synthèse, nous pouvons, bien que manquant du recul suffisant pour porter un jugement définitif, apprécier l'importance du progrès réalisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Sans doute, les anciennes thérapeutiques ne sont pas entièrement supplantées; l'iode, la thyroïdectomie, les calmants du système nerveux trouveront encore leurs indications. Mais la supériorité des composés antithyroïdiens sur les produits utilisés jusqu'à présent est manifeste.

Quel que soit le composé employé, Thiouracil ou Aminothiazol, l'amélioration de l'état hyperthyroïdien est extrêmement rapide. En quelques semaines, le métabolisme basal est revenu à un taux normal, le tremblement, la tachycardie, les troubles subjectifs ont disparu.

La préférence doit être donnée cependant à l'Aminothiazol; à activité égale il est mieux supporté, il entraîne un nombre d'incidents et d'accidents beaucoup plus faible que le Thiouracil et la surveillance du malade en traitement peut, de ce fait, être moins sévère.

Enfin, on peut raisonnablement espérer que, en dehors des syndromes d'hyperthyroïdie, l'Aminothiazol aura quelques indications secondaires. Même si cet

espoir n'était pas pleinement réalisé, il n'en reste pas moins que la découverte des substances antithyroïdiennes aura fait faire un nouveau pas à la thérapeutique, qui plus que toute autre science est en continuelle évolution.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
BINET

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

Astwood (E.-B.). — (*Journal of the American Medical Association*, janvier 1946.)

— (*Surgery*, novembre 1944.)

Astwood (E.-B.), Sullivan (J.), Bissel (A.). — (*Endocrinology*, 32, 210, 1943.)

Atkin. — (*The Lancet*, novembre 1945.)

Bovet (D.), Bablet (J.), Fournel (J.). — (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 37, octobre 1945.)

— (*Annales de l'Institut Pasteur.*)

Coumel (A.), Colas (J.), Pellerat. — (*Société Médicale des Hôpitaux*, Paris, novembre 1944.)

Cookson. — (*The Lancet*, octobre 1945.)

Franklin (A.-L.), Chaikoff (J.-L.). — (*Journ. Biolog. Chem.*, 148, 719, 1943.)

Franklin (A.-L.), Lerner, Chaikoff (J.-L.). — (*Endocrinology*, 34, 265, 1944.)

Gavack-Drektet. — (*Journ. of the Laboratory Clinical Medecine*, juillet 1945.)

Haines (S.), Keating (F.-R.). — (*Journal of Laboratory Clin. Med.*, avril 1945.)

Higgins (G.-M.). — (*The American Journal of the Medecine Sciences*, 1945.)

Kay (G.-A.), Jandorf (B.-J.). — (*Journ. of Clin. Invest.*, 23, 613, 1944.)

Leathem (H.). — (*Endocrinology*, 36, 98, 1945.)

LARSON (R.), KEATING (R.), PEACOCK (W.), RAWSON (R.). — (*Endocrinology*, 36, 160, 1945.)

MACKENZIE (C.-G.) et MACKENZIE (J.-B.). — (*Endocrinology*, 32, 185, 1943.)

PERRAULT (M.) et BOVET (D.). — (*Les Annales d'Endocrinologie*, t. 6, 2, 1945.)

PERRAULT (M.), BOVET (D.), DROGUET (P.). — (*Paris Médical*, n° 20, décembre 1944.)

PERRAULT (M.). — (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 57, octobre 1945.)

PERRAULT (M.), BOVET (D.), JANTET. — (*Archives des Mal. Professs.*, t. 6, 1944-1945, p. 245.)

RIKER (W.-F.), WESCOE (W.-C.). — (*The American Journal of the Medical Sciences*, novembre 1945.)

SCHACHNER (H.), FRANKLIN (A.-L.), CHAIKOFF (I.-L.). — (*Endocr.*, 34, 159, 1944.)

TRASOFF (A.), WOHL (M.-G.), MINTZ (S.-S.). — (*Amer. Journ. Med. Sciences*, janvier 1946.)

WINKLE-HARDY-HAZL. — (*Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, février 1946.)

Imprimerie
R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
PARIS (XIVe)